

Clostridium difficile-
ассоциированная болезнь

Определение

Clostridium difficile-ассоциированная болезнь — заболевание, которое развивается при нарушении кишечного микробиома с избыточной колонизацией *C. difficile*, токсины которой вызывают воспаление и повреждение толстой кишки.

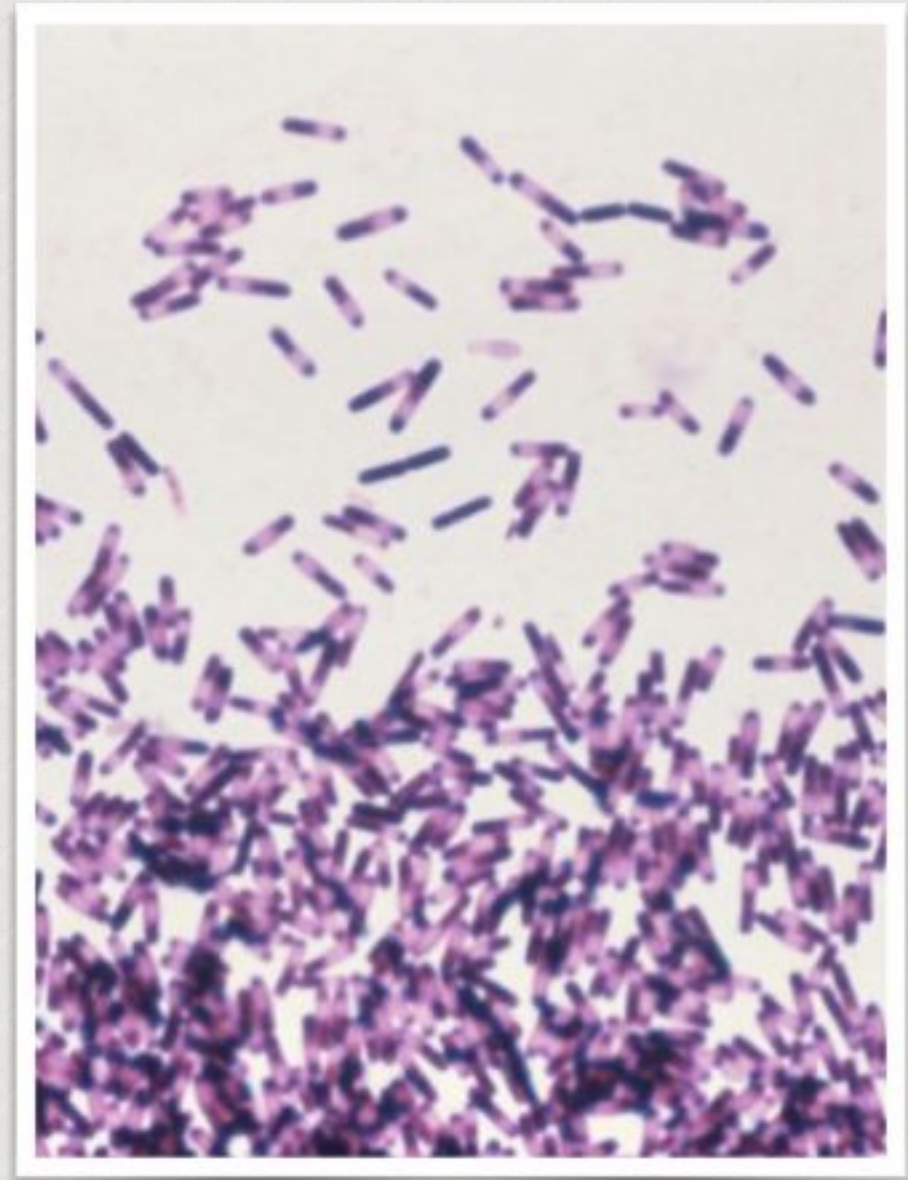
Псевдомембранозный колит — колит, как правило, вызванный токсигенной *C. difficile*, характерным признаком служат фибринозные наложения на слизистой оболочке толстой кишки

История

Впервые ПМК описан в 1893 г. J.M. Finney. У 22 летней пациентки на 10-е сутки после операции на желудке развилась тяжелая кровянистая диарея, приведшая к летальному исходу. Обнаруженные при патологоанатомическом исследовании изменения в кишечнике были описаны как «дифтеритический колит».

Возбудитель

- *C. difficile* - облигатноанаэробная, грамположительная, спорообразующая, цитотоксинпродуцирующая палочка
- Является частью кишечного микробиома (10 КОЕ/мл у 3–15% взрослых индивидуумов).



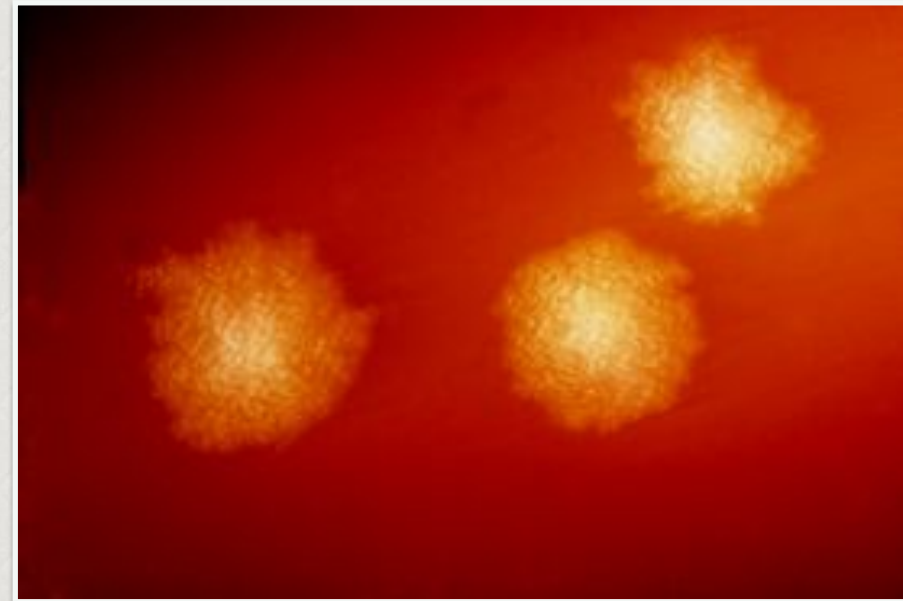
Споры

- Споры очень устойчивы к условиям окружающей среды, а так же при применении разнообразных методов стерилизации
- Устойчивы к антибиотикам и могут долгое время сохраняться в ЖКТ вызывая рецидивы даже после эрадикации вегетативных форм
- Споры созревают в толстом кишечнике за счет воздействия холата, таурохолата, гликохолата, деоксихолата) и L-глицина



Культуральные свойства

В качестве селективной и одновременно дифференциально-диагностической среды используют желточный цефокситин-циклосерин-фруктозный агар (ЦЦФА) с индикатором нейтральным красным. Антибиотики цефокситин и циклосерин подавляют рост большинства сопутствующей микрофлоры. Через сутки культивирования обнаруживается рост округлых желтых колоний (разлагают фруктозу) среднего размера с характерным резким запахом.



Эпидемиология

- *C. difficile* служит основной причиной развития диареи у госпитализированных лиц и оценивается как наиболее частая нозокомиальная инфекция.
- Ежегодно в США фиксируется около 1 миллиона случаев заболевания антибиотикоассоциированными диареями, в структуре которых *C. difficile* играет передовое значение.
- В России так же многие данные говорят о росте заболевания именно *C. difficile* - ассоциированной диареей. Так в Санкт-Петербурге в многопрофильном стационаре по данным определения токсинов А и В методом ИФА инфекция *C. difficile* обнаружена в 47,7% случаев антибиотико-ассоциированной диареи

Механизм передачи

- Фекально-оральный, путь передачи в основном контактно-бытовой, в основном в результате загрязнения поверхностей и медицинского инвентаря как медицинским персоналом, так и инфицированными пациентами.*

Факторы патогенности

- *Токсин А (энтеротоксин)*
- *Токсин В (цитотоксин)*
- *Гидролитические ферменты:
хондроитин 4 сульфатаза, гиалуронидаза,
гепариназа, коллагеназа и протеазы*

Общая характеристика ТОКСИНОВ

- И токсин А, и токсин В обладают цитотоксическими свойствами и проявляют цитопатический эффект в культуре более 20 видов клеток и тканей человека.
- Оба токсина после проникновения в цитоплазму клеток посредством УДФ-глюкозозависимого моногликозилирования инактивируют ряд сигнальных белков, обеспечивающих трансдукцию внутриклеточных сигналов (Rho, Rac, Cdc42). Это, в свою очередь, нарушает функцию фермента актинполимеразы
- Угнетение активности актинполимеразы приводит к дезагрегации актиновых микрофиламентов цитоскелета эпителиоцитов кишечника, их деформации и в конечном итоге к гибели.

Токсин А

- Токсин А представляет собой белок с молекулярной массой 308 кД, обладающий в 50–400 раз более выраженным летальным эффектом, чем токсин В. В то же время он имеет в 1000 раз меньшую, чем у токсина В, цитотоксическую активность
- Токсин А повышает миоэлектрическую активность колоноцитов, повреждает слизистую оболочку кишечника и вызывает развитие в ней
- Параллельно с усилением секреции жидкости наблюдаются деэпителизация ворсинок и значительное увеличение проницаемости сосудов, в результате чего возрастает осмотическое давление в просвете кишечника.
- В результате действия токсина А повреждаются только ворсинки, крипты остаются intactными.

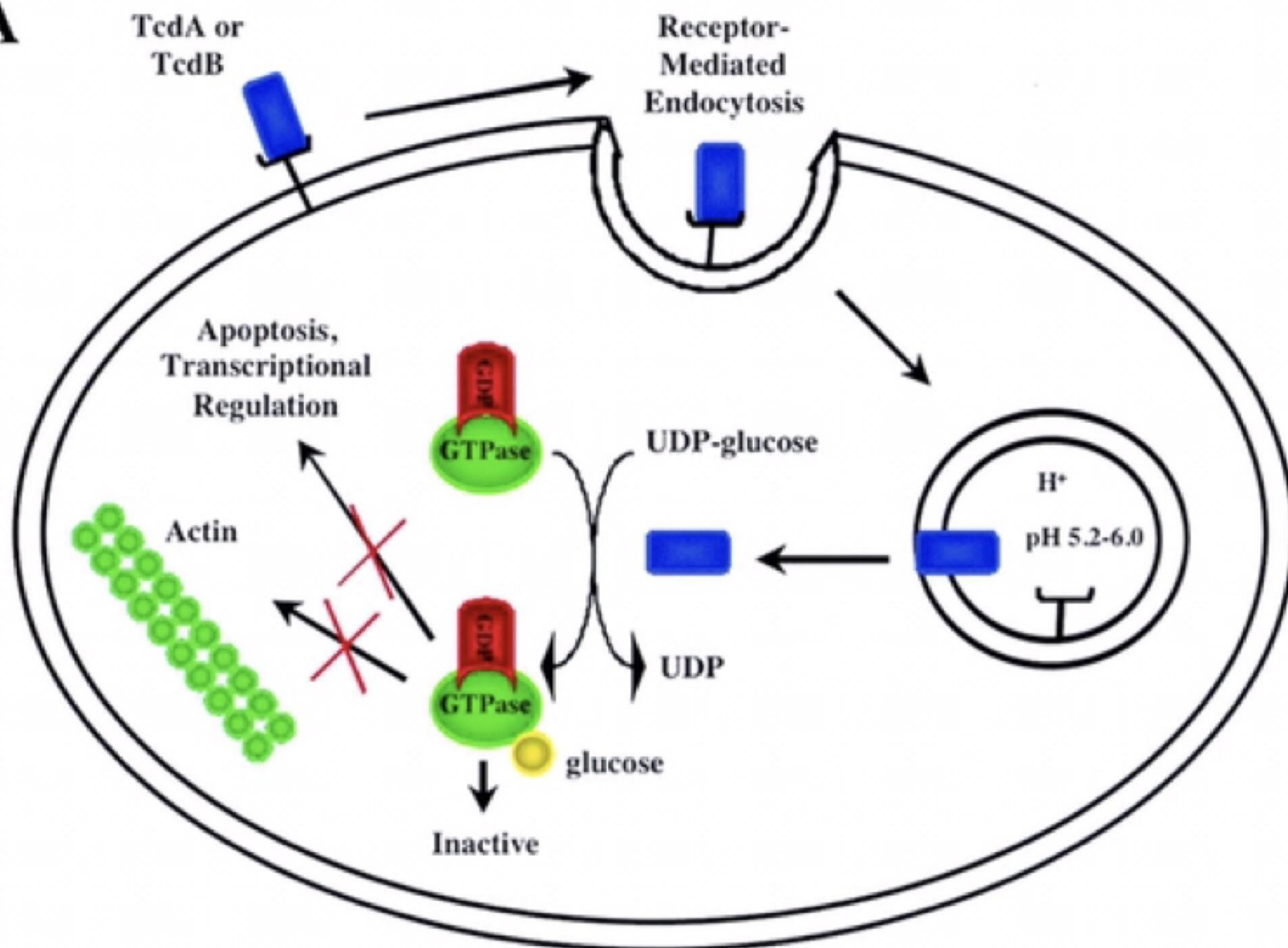
- *Различают прямой и опосредованный повреждающие эффекты токсина А на эпителий кишечника. В экспериментах на лигированной кишечной петле крысы через 1 ч после введения токсина в ее просвете начинает накапливаться жидкость, которая спустя 2 ч становится вязкой, а через 4 ч приобретает геморрагический характер. Максимальный секреторный эффект развивается спустя 6 ч от момента воздействия токсина. Повреждение тканей кишечника в лигированной петле быстро прогрессирует и через 6 ч приводит к развитию некроза слизистой оболочки*
- *Ключевыми медиаторами, опосредующими воспалительный и секреторный эффекты токсина А, являются метаболиты арахидоновой кислоты (простагландины, лейкотриены, фактор активации тромбоцитов), субстанция Р, продуцируемые моноцитами интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8) и фактор некроза опухоли (ФНО)*
- *Нейтрофилы, обнаруживаемые в большом количестве в псевдомембранах при ПМК и подлежащей слизистой оболочке кишечника, играют центральную роль в патогенезе *C. difficile*-ассоциированных болезней.*

Токсин В

- Токсин В является белком с молекулярной массой 269–279 кД, обладающим мощным цитотоксическим действием. В культуре клеток он вызывает в 100–1000 раз больший цитотоксический эффект, чем токсин А
- Более высокая токсичность токсина В связана в значительной степени с более низкой плотностью рецепторов к токсину А чем с более высокой токсичностью самого токсина В
- Токсин В, введенный в эксперименте в кишку хомяков, в отсутствие токсина А не вызывает никакого эффекта на интактную слизистую оболочку. Напротив, в присутствии субтоксических концентраций токсина А или при повреждениях слизистой оболочки токсин В может привести к гибели животного, это свидетельствует о том что колоноциты не содержат специфических рецепторов к токсину В, он может токсически действовать только если токсин А или другие факторы уже повредили эпителий толстой кишки.

- В экспериментах на крысах токсин В подобно токсину А стимулирует хемотаксис и миграцию нейтрофилов в очаг воспаления. Медиаторами, участвующими в реализации этого эффекта, являются продуцируемый макрофагами ФНО- α и метаболиты липооксигеназного пути превращения арахидоновой кислоты.
- Супернатант макрофагов, обработанный токсином В, не влияет на транспорт ионов в слизистой оболочке тонкой кишки, что наблюдается, однако, при действии токсина А. Это связано с тем, что в отличие от токсина А токсин В не стимулирует синтез ИЛ- 1β , который в опытах на кроликах активизирует транспорт электролитов в подвздошной кишке

- *Итак, в целом энтеротоксичность *S. difficile* реализуется двумя путями:*
- *Прямой эффект заключается в непосредственном действии токсинов на энтероциты и нервный аппарат кишечной стенки.*
- *Непрямой эффект обеспечивается за счет активации макрофагов, тучных клеток и других клеток крови и увеличения продукции нейропептидов и провоспалительных цитокинов*

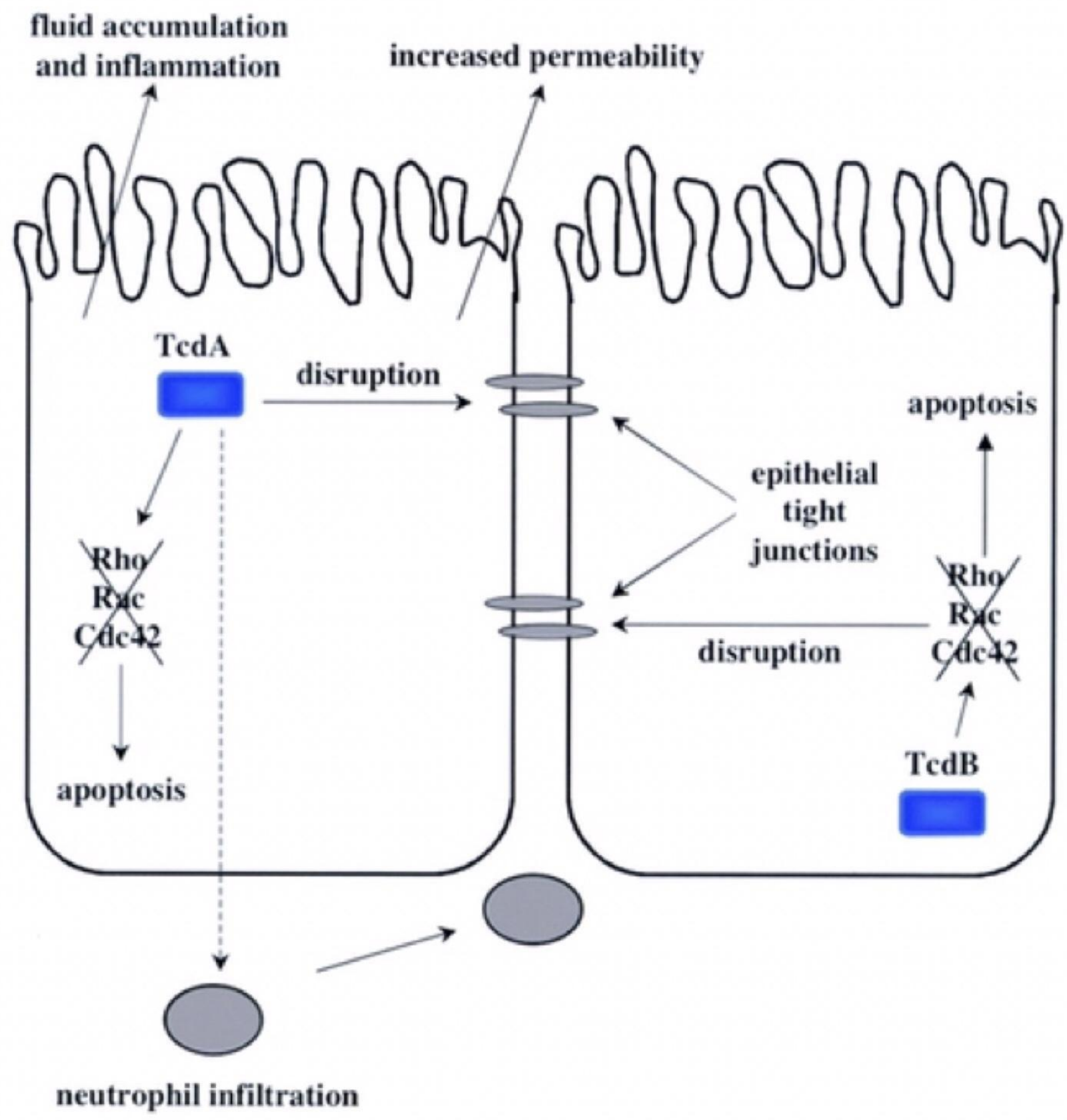
A

B

Other TcdA Effects

Inflammatory Cells
-cytokines-
-chemokines-
-reactive oxygen intermediates-

Neuronal Cells
-substance P-

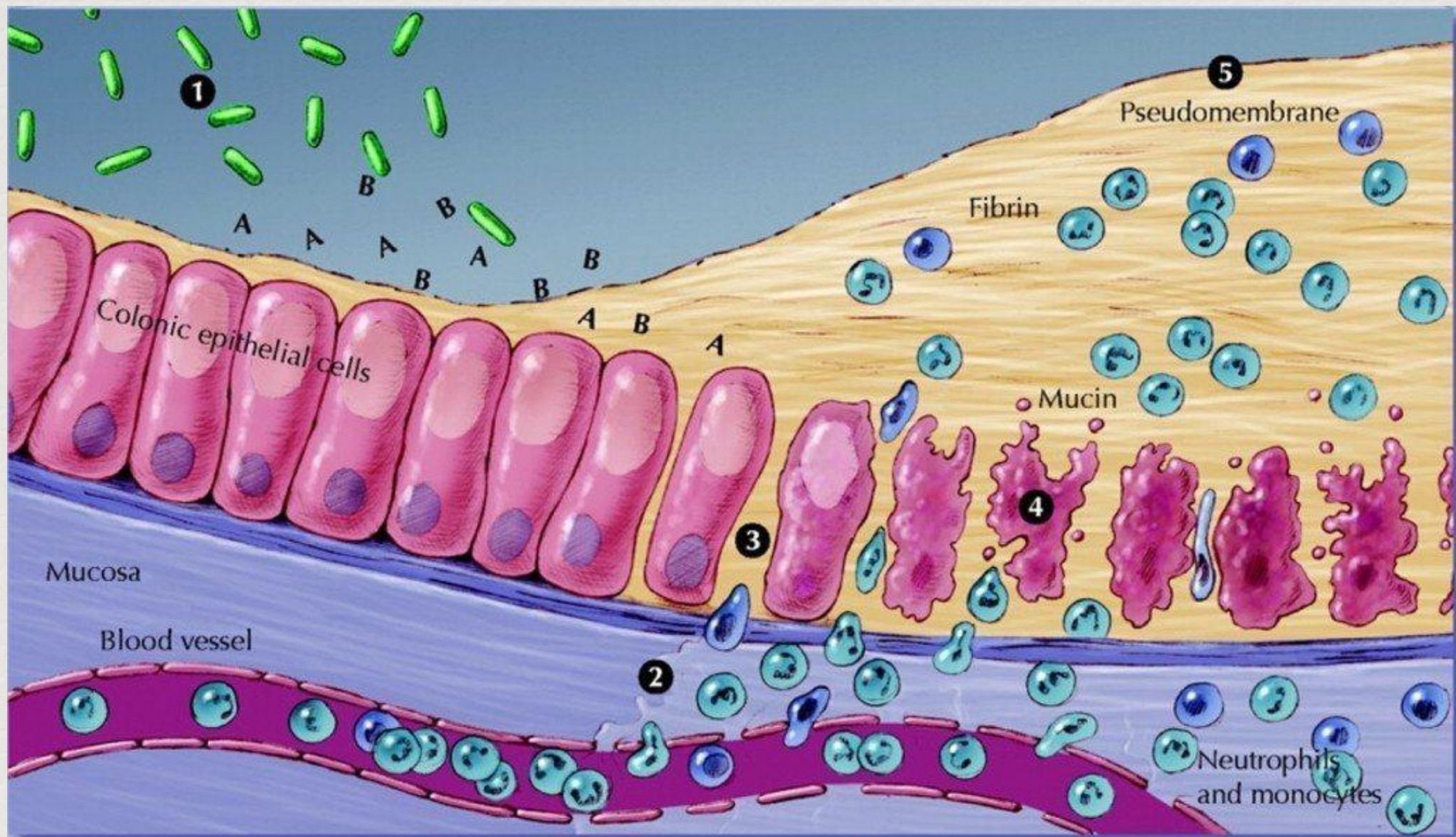


- *В последнее время в США фиксируются гипервирулентные штаммы:*
 - 1) *V1/NAP1/027/078 - характеризуются увеличенной выработкой Tox A и Tox B, а так же способны выделять бинарный токсин (схож с токсином *C. perfringens*)*
- *Ассоциированы с тяжелыми внутрибольничными вспышками, ИТШ и высокой летальностью.*

Патогенез

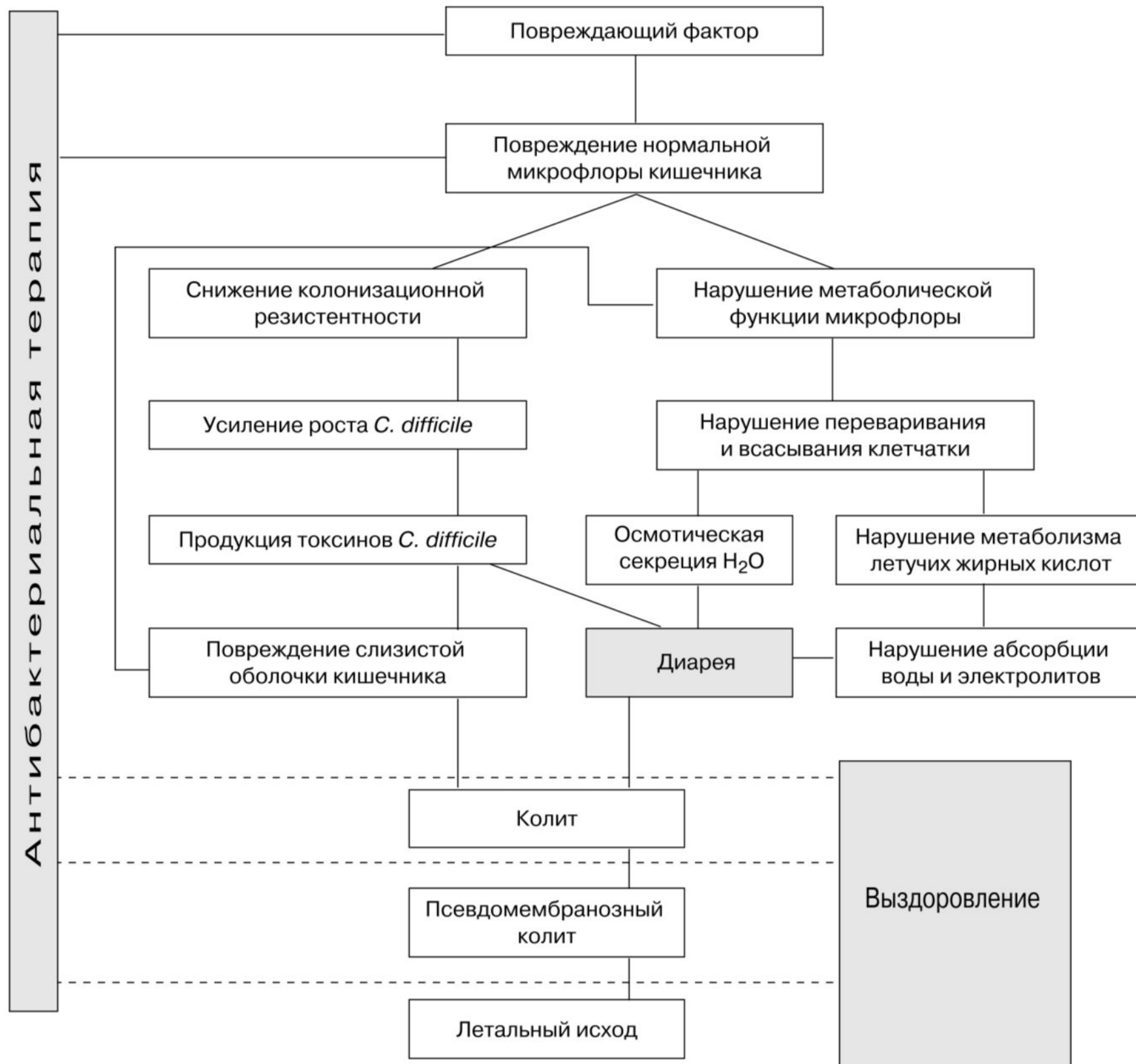
- *Ключевыми звеньями патогенеза *C. difficile* -
□ ассоциированной диареи и колита являются:*
- *1) нарушение микроэко системы кишечника в результате использования антибиотиков или про□ тивоопухолевых и других препаратов, обладающих антимикробной активностью;*
- *2) колонизация кишечника токсигенными штаммами *C. difficile*;*
- *3) продукция возбудителем токсинов А и/или В;*
- *4) повреждение слизистой оболочки кишечника и развитие воспалительного процесса.*

- *Для развития болезни недостаточно только колонизации кишечника *C. difficile*, равно как и нарушение нормально \square го состава кишечной микрофлоры не приведет к развитию ПМК без участия токсигенных штаммов *C. difficile*.*



C. difficile vegetative cells produce toxins A and B and hydrolytic enzymes (1). Local production of toxins A and B leads to production of tumour necrosis factor-alpha and proinflammatory interleukins, increased vascular permeability, neutrophil and monocyte recruitment (2),

opening of epithelial cell junctions (3) and epithelial cell apoptosis (4). Local production of hydrolytic enzymes leads to connective tissue degradation, leading to colitis, pseudomembrane formation (5) and watery diarrhea.



КЛИНИКА

В настоящее время выделяют следующие основные клинические формы

- 1) Антибиотик-ассоциированная диарея – от самоограничивающихся легких форм до тяжелой холероподобной диареи;*
- 2) Антибиотик - ассоциированный колит различной степени тяжести вплоть до фульминантных, а иногда фатальных форм, в отдельных случаях – с рецидивирующим течением;*
- 3) Псевдомембранозный колит*

Антибиотик-ассоциированная диарея (ААД)

- *Острое начало, как правило, через 5-10 дней после начала антибиотикотерапии*
- *Главный симптом - диарея до 3 и более раз в день, испражнения разжиженные часто с примесью слизи*
- *Течение легкое, без дегидратации, симптомы разрешаются после отмены причинного антибиотика*

Антибиотик - ассоциированный колит (ААК)

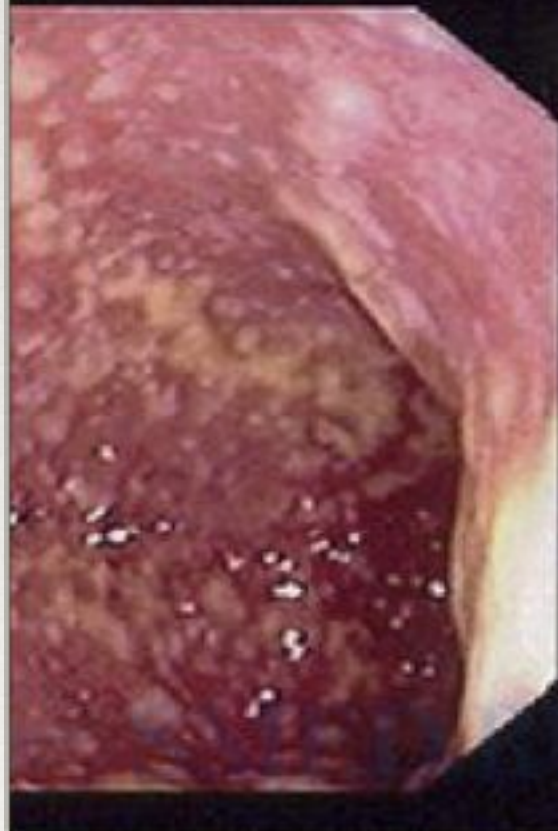
- В ряде случаев к диарее присоединяются симптомы общей интоксикации: слабость, вялость, тошнота, снижение аппетита, колит. Наблюдаются такие симптомы, как лихорадка (30–50%), боли в животе или кишечная колика (20–33%) и лейкоцитоз (50–60%). В тех случаях, когда наряду с диареей появляются признаки интоксикации и колита, принято говорить об ААК*

Псевдомембранозный колит (ПМК)

- *В При более тяжелом течении инфекции *C. difficile* могут развиваться симптомы скрытого кишечного кровотечения, дегидратация, электролитные нарушения (гипокалиемия), гипоальбуминемия с развитием отеков вплоть до анасарки. Лихорадка может достигать 40° С, частота стула – до 15–30 раз в сутки (90–95%), лейкоцитоз – до 15×10⁹/л, иногда достигая уровня лейкомоидной реакции (≥50×10⁹/л)*

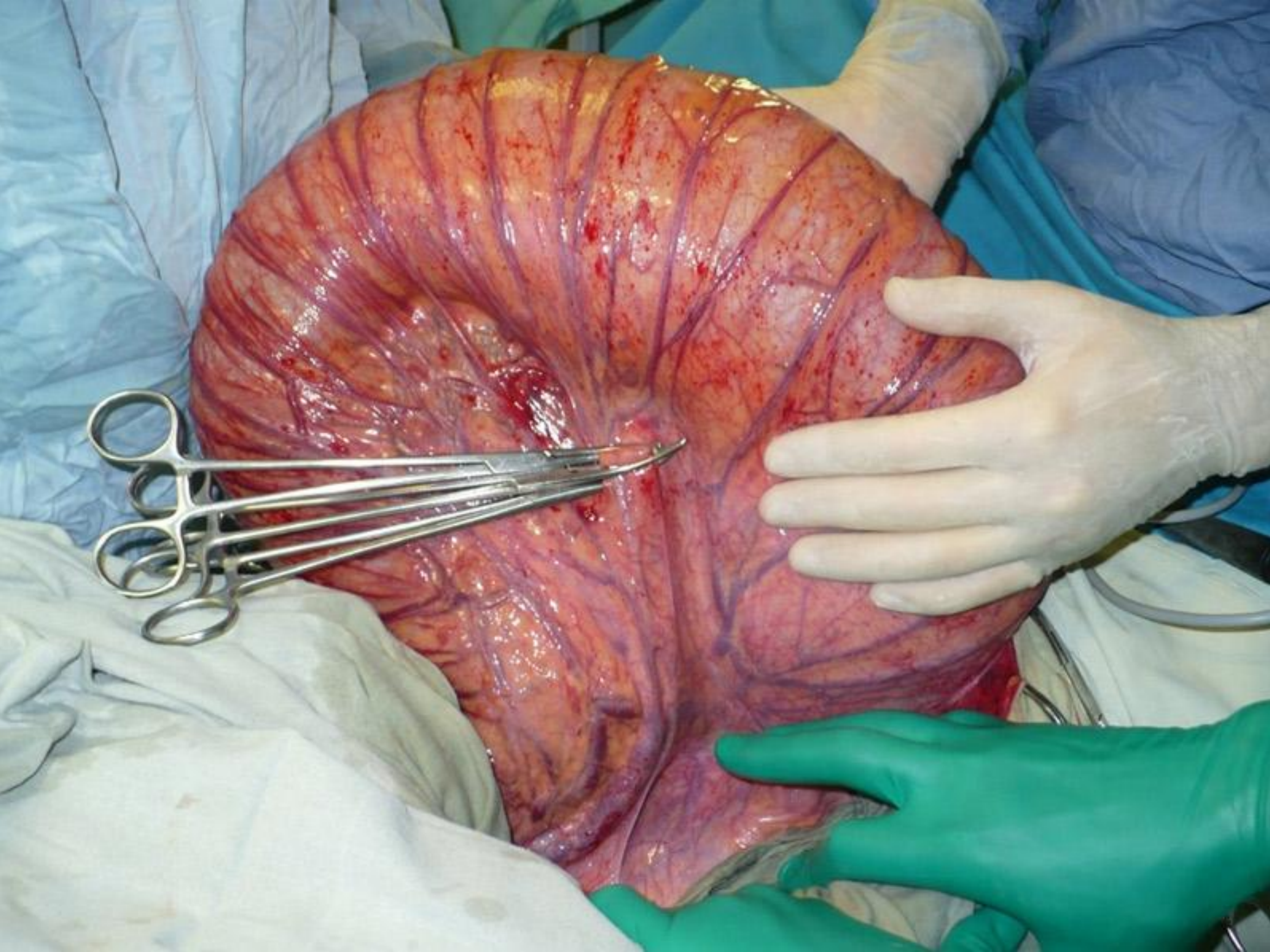
Псевдомембранозный колит (ПМК)

- *Обнаружение при эндоскопическом исследовании толстой кишки (проктосигмоидоскопии) характерных морфологических изменений (псевдомембран) свидетельствует о развитии наиболее тяжелого варианта течения инфекции *C. difficile* – ПМК. Летальность при ПМК может достигать 10–35%*



Осложнения

- *Кишечные осложнения:*
 - *1) Перфорация толстой кишки*
 - *2) Токсический мегаколон*
 - *3) Перитонит*



Осложнения

- *Внекишечные осложнения:*
 - *1) Реактивный артрит (связан с наличием АГ HLA 27)*
 - *2) Тендосиновит*
 - *3) Абсцессы различной локализации*

Диагностика (лабораторная)

- *Бактериоскопия*
- *Культуральные исследования*
- *Реакция нейтрализации токсина*
- *Латекс-агглютинация*
- *Иммуноблоттинг*
- *ПЦР*
- *ИФА*

Диагностика (инструментальная)

- *Рентгенография*
- *УЗИ*
- *Колоноскопия*

Диагноз по МКБ - 10

Clostridium difficile упоминается в Международной классификации болезней МКБ-10, в «Классе I. Некоторые инфекционные и паразитарные болезни (A00-B99)», в блоке «A00-A09 Кишечные инфекции», в рубрике «A04.7 Энтероколит, вызванный *Clostridium difficile* (*Clostridium welchii*)», имеющей уточнения: Пищевая интоксикация, обусловленная *Clostridium difficile*. Псевдомембранозный колит.

Этиотропное лечение

Диета

- ~~Лечебная~~ степень тяжести - отмена антибиотика вызвавшего диарею и наблюдение в течении 48 часов при отсутствии ухудшения состояния
- Средств антидиарейных 500мг х 3 раза
- Ванкомицин 250мг (125-500мг) x 4 раза —
10 суток
- **(Фидаксомицин*) - 200мг x 2 раза**
перорально - не зарегистрирован в РФ

Невозможность перорального приема

- **Метронидазол 500 мг x 3 раза внутривенно + ванкомицин 500 мг (в 100 мл физиологического раствора) x 4 раза ректально в ретенционной клизме или через назогастральный зонд ± тигециклин 50 мг x 2 раза внутривенно**

Безлтоксумаб — новое лекарство для предотвращения рецидивов инфекции Clostridium difficile

Безлтоксумаб представляет собой моноклональное антитело, предназначенное для нейтрализации токсина В Clostridium difficile.

В России не зарегистрирован

**Zinplava™
(bezlotoxumab)
Injection**

**1,000 mg / 40 mL
(25 mg/mL)**

For Intravenous Infusion Only

Requires dilution prior to administration.

Rx only

- *В редких случаях у пациентов с тяжелым течением патологии кишечника выраженным преимуществом обладают хирургическая декомпрессия кишечника и непосредственное введение ванкомицина или метронидазола через колостому*

Хирургическое лечение

- У отдельных пациентов, особенно при развитии таких осложнений, как токсический мегаколон или перфорация кишечника, спасительной процедурой является хирургическое вмешательство.
- Операцией выбора у пациентов с фульминантным токсическим мегаколоном, связанным с ПМК, является субтотальная или тотальная колэктомия.

Предупреждение рецидивов

- *Пульс-терапия ванкомицином с последующим его приемом в снижающейся суточной дозе*
- *При значительном ухудшении состояния и многократных рецидивах трансплантация кишечной микробиоты (fecal microbiota transplantation)*
- *Курсы ванкомицина с последующим применением *Saccharomyces boulardii**
- *Использование метронидазола или бацитрацина с последующим пероральным приемом культуры *Lactobacillus GG**

Спасибо за
внимание

